低共熔溶剂促进 *N*-取代十氢吡啶-1,8-二酮类化合物的合成

肖立伟* 刘光仙 李 政 任 萍 任丽磊 孔 洁

(廊坊师范学院化学与材料科学学院 河北廊坊 065000)

摘要 在氯化胆碱-氯化锌($\text{ChCl}/\text{ZnCl}_2$)组成的低共熔溶剂(DES)中, 80~90 °C 条件下, 双酮、芳醛与醋酸铵或芳胺反应 1~2 h, 合成了一系列十氢吡啶-1,8-二酮以及 *N*-取代十氢吡啶-1,8-二酮类化合物, 产率达 75%~92%。该方法反应条件温和、操作简单、反应时间短、产率较高、对环境友好。

关键词 低共熔溶剂; 十氢吡啶-1,8-二酮; 多组分反应; 绿色化学

Synthesis of *N*-Substituted Decahydroacridine-1,8-diones Promoted by Deep Eutectic Solvents

Xiao, Liwei* Liu, Guangxian Li, Zheng Ren, Ping Ren, Lilei Kong, Jie

(College of Chemistry and Material Science, Langfang Normal University, Langfang, Hebei 065000)

Abstract In the deep eutectic solvents (DES) consisted of choline chloride/zinc chloride($\text{ChCl}/\text{ZnCl}_2$), a series of *N*-substituted decahydroacridine-1,8-diones and decahydroacridine-1,8-diones were synthesized from diketones, aromatic aldehydes, ammonium acetates or aromatic amines with 75%~92% yields at 80~90 °C in 1~2 h. The advantages of the method are mild reaction condition, simple operation, short reaction time, high yield and friendly to environment.

Keywords deep eutectic solvent; decahydroacridine-1,8-diones; multicomponent reaction; green chemistry

吡啶二酮类化合物具有广泛的生物活性, 如消炎^[1]、抗菌^[2]、抗真菌^[3]、组蛋白脱乙酰基酶(SIRT1)抑制剂^[4]、钙钾离子通道调节作用^[5]、碳酸酐酶抑制作用^[6]等。此外, 吡啶二酮类化合物具有优良的光学性能, 如作为化学传感器^[7]、激光染料^[8]、染料敏化剂^[9]和光聚合引发剂^[10]等。因而, 吡啶二酮类化合物的合成方法受到人们的广泛关注。

吡啶二酮类化合物通常由醛、二酮和胺三组分的 Hantzsch 缩合反应合成。本反应所用的催化剂既有季铵盐^[11]、质子酸^[12]、Lewis 酸^[13-15]以及离子液体^[16-19]等均相催化体系, 又有固体强酸^[20-24]、纳米或介孔材料负载活性物质^[25-32]等异相催化体系。此外, 微波辐射^[33-34]对 Hantzsch 反应合成吡啶二酮也有较好的促进作用。虽然人们开发了多种催化体系, 但是一些催化剂存在制备工艺复杂、原料昂贵不易获得、反应条件苛刻或反应过程需要有机溶剂等问题, 有必要发展材料易得、操作简单、

条件温和、更加绿色高效的合成方法。

低共熔溶剂(DESs)是本世纪初发展起来的一种低熔点混合物溶剂, 具有制备简单、价格便宜、无毒、能生物降解、稳定性好、组成原料可以再生等优点^[35-36], 是一种新型的绿色溶剂。低共熔溶剂由氢键受体(HBA, 主要是季铵盐)与氢键供体(HBD)或季铵盐与金属盐组成, 各组分间的键合形式以氢键为主^[37-38], 与传统的离子液体有明显不同。当前, 低共熔溶剂已经成功应用于吸附、分离等诸多领域^[39], 尤其是低共熔溶剂作为有机反应的溶剂^[40-41]或催化剂^[42-43]而倍受关注。氯化胆碱(ChCl)是最早作为氢键受体用于制备低共熔溶剂的季铵盐, 具有便宜易得、兼容性好等优点, 是制备低共熔溶剂常用的原料^[44-45]。

以芳醛、环己二酮、醋酸铵或苯胺为原料, 在氯化胆碱/氯化锌组成的低共熔溶剂体系中, 通过多组分一锅法合成了一系列 *N*-取代十氢吡啶-1,8-二酮(Scheme

* Corresponding authors. E-mail: xiaoliwei@lfnu.edu.cn

Received March 16, 2020; revised May 22, 2020; published online June 19, 2020.

Project supported by the Educational Commission of Hebei Province (Nos. ZD2020153, ZD2019036) and the Science and Technology Bureau of Langfang City (No. 2019011018).

河北省教育厅(Nos. ZD2020153, ZD2019036)和廊坊市科技局(No. 2019011018)资助项目。

1), 反应在 1~2 h 内完成, 操作简单, 反应条件温和, 对反应底物包容性好, 产物收率均达到中等以上。

图式 1 低共熔溶剂中 *N*-取代十氢吡啶-1,8-二酮类化合物的合成

Scheme 1 Synthesis of *N*-substituted decahydroacridine-1,8-diones in deep eutectic solvents

1 结果与讨论

1.1 反应条件的优化

以 5,5-二甲基-1,3-环己二酮、苯甲醛和各种氮源化合物之间的反应为模板, 考察 DES 组成、温度以及不同的氮源底物等对反应的影响。低共熔溶剂作为反应的溶剂, 其用量以能够完全覆盖反应物为宜。经过探索其用量确定为 2 mL。如表 1 所示, 70 °C 条件下, 不加任何催化剂和溶剂, 反应收率极低(表 1, Entry 1), 说明本反应活化能较高, 必需加入合适的催化剂降低活化能, 或采用更高的反应温度反应才能顺利进行。将反应置于几种不同组成的 DES (ChCl/Urea, ChCl/Oxalic acid, ChCl/PEG, ChCl/*p*-TsOH, ChCl/ZnCl₂) 中, 无须另加催化剂, 反应即能顺利进行, 说明 DES 对本反应兼具催化剂和溶剂双重功能。上面几种 DES 体系对反应均表现出不同程度的促进作用, 其中 ChCl/ZnCl₂ 的催化效率最高(表 1, Entry 6)。

反应在 ChCl/ZnCl₂ 体系中进行, 当反应温度低于 60 °C, 反应收率较低(表 1, Entry 7), 可能是由于低温时 DES 粘度大, 双酮溶解性不好的缘故。反应收率随着温度的升高而提高, 当反应温度升到 80 °C 时, 产率达 90% 以上(表 1, Entry 8), 继续升高温度到 90 °C, 收率略有升高, 但是提高幅度不大(92%, 表 1, Entry 9)。实验中, 选用不同的含氮化合物如铵盐、尿素和芳胺等作为氮源, 发现铵盐尤其是醋酸铵效果较尿素及芳胺要好(表 1, Entries 1~12)。醋酸铵为氮源时, 反应相对容易进行, 一般在 80 °C 反应 1~2 h 即能达到很高收率(表 1, Entry 8)。芳胺的反应活性相对较低, 如苯胺在 80 °C 时收率只有 73%(表 1, Entry 14)。反应温度提高到 90 °C, 收率接近 90%(表 1, Entry 15)。综合各种因素, 当醋酸铵为氮源时, 反应在 80 °C 温度下进行, 而芳胺为氮源时, 反应温度则设定为 90 °C。与无溶剂反应条件下(120 °C)^[28]相比, 在 DES 介质中进行时本反应条件更加温和。此外, 醋酸铵作氮源时过量 1 倍, 而芳胺的投料无需过量, 可能因为醋酸铵易分解且产生的氨气易

表 1 合成十氢吡啶-1,8-二酮反应条件的优化^a

Table 1 Optimization of reaction conditions for the synthesis of decahydroacridine-1,8-diones

Entry	Media ^b	Nitrogen source	<i>T</i> /°C	Yield/%
1	Free solvent	NH ₄ OAc	70	Trace
2	ChCl/Urea	NH ₄ OAc	70	67.2
3	ChCl/Oxalic acid	NH ₄ OAc	70	65.4
4	ChCl/ <i>p</i> -TsOH	NH ₄ OAc	70	71.9
5	ChCl/PEG	NH ₄ OAc	70	68.2
6	ChCl/ZnCl ₂	NH ₄ OAc	70	78.4
7	ChCl/ZnCl ₂	NH ₄ OAc	60	67.8
8	ChCl/ZnCl ₂	NH ₄ OAc	80	90.2
9	ChCl/ZnCl ₂	NH ₄ OAc	90	91.6
10	ChCl/ZnCl ₂	NH ₄ HCO ₃	80	83.3
11	ChCl/ZnCl ₂	(NH ₄) ₂ CO ₃	80	78.2
12	ChCl/ZnCl ₂	NH ₄ Cl	80	80.7
13	ChCl/ZnCl ₂	(NH ₂) ₂ CO	80	77.9
14	ChCl/ZnCl ₂	C ₆ H ₅ NH ₂	80	73.1
15 ^b	ChCl/ZnCl ₂	C ₆ H ₅ NH ₂	90	88.7
16 ^c	ChCl/ZnCl ₂	NH ₄ OAc	80	81.2

^a Reaction conditions: diketone (2 mmol), aromatic aldehyde (1 mmol), ammonium acetate ((2 mmol), aromatic amine (1 mmol), DES (2 mL), reaction time: 1~2 h. ^b Reaction time 2 h. ^c ChCl/ZnCl₂ was reused three times.

挥发, 而芳胺挥发性较低。反应结束后, DES 经简单干燥处理可以循环使用 3 次, 产率仍在 80% 以上(表 1, Entry 16), 这也是 DES 作为反应介质的优势之一。

1.2 反应底物的拓展

为了考察 ChCl/ZnCl₂ 体系对 Hantzsch 缩合反应的适用性, 在优化的反应条件下选用含有不同取代基的双酮、芳醛、醋酸铵或芳胺等进行反应, 合成了一系列 *N*-取代十氢吡啶-1,8-二酮, 反应结果如表 2 所示。产物的结构经过氢谱、碳谱、红外和质谱等方法鉴定, 其数值与文献的报道能较好地吻合。

从表 2 可以看出, 含不同取代基的各种反应底物在 ChCl/ZnCl₂ 体系中均能顺利进行反应, 但底物上取代基的电子性质对反应的影响略有不同。含吸电子基团的芳醛(表 2, 1d, 1i, 1j)较供电子基团的芳醛(表 2, 1b, 1c, 1g, 1h)产率相对略高。芳胺中所含取代基的电子性质对反应的影响与芳醛相反, 含供电子基团的芳胺(表 2, 1n, 1q)较含吸电子基团的芳胺(表 2, 1m, 1p, 1s)产率相对略高。此外, 采用含杂环的芳醛(表 2, 1k, 1l)和芳胺(表 2, 1t)进行上述反应, 同样获得了中等以上的收率, 说明

表 2 DES 促进系列十氢吡啶-1,8-二酮的合成^a

Table 2 Synthesis of decahydroacridine-1,8-diones promoted by DES

Compd.	R ¹	R ²	R ³	Yield/%
1a	H	C ₆ H ₅	H	85.6
1b	H	4-MeC ₆ H ₄	H	83.2
1c	H	4-MeOC ₆ H ₄	H	81.4
1d	H	4-NO ₂ C ₆ H ₄	H	92.6
1e	CH ₃	C ₆ H ₅	H	90.2
1f	CH ₃	4-BrC ₆ H ₄	H	83.9
1g	CH ₃	4-MeC ₆ H ₄	H	82.6
1h	CH ₃	4-MeOC ₆ H ₄	H	80.5
1i	CH ₃	4-NO ₂ C ₆ H ₄	H	91.7
1j	CH ₃	3-NO ₂ C ₆ H ₄	H	86.6
1k	CH ₃	2-Thienyl	H	78.6
1l	CH ₃	2-Pyridyl	H	81.2
1m	H	C ₆ H ₅	3-O ₂ NC ₆ H ₄	76.1
1n	H	C ₆ H ₅	4-MeC ₆ H ₄	84.7
1o	CH ₃	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	83.6
1p	CH ₃	C ₆ H ₅	3-O ₂ NC ₆ H ₄	75.1
1q	CH ₃	C ₆ H ₅	4-MeC ₆ H ₄	82.7
1r	CH ₃	4-ClC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	81.3
1s	CH ₃	C ₆ H ₅	4-ClC ₆ H ₄	79.8
1t	CH ₃	C ₆ H ₅	2-Pyridyl	76.5

^a Diketone (2 mmol), aromatic aldehyde (1 mmol), ammonium acetate (2 mmol), aromatic amine (1 mmol), DES (2 mL), reaction time: 1~2 h, reaction temperature: 1a~1l 80 °C, 1m~1t 90 °C.

ChCl/ZnCl₂ 体系对各种反应底物均有较好的包容性。

1.3 反应的机理

以苯甲醛、5,5-二甲基-1,3-环己二酮和醋酸铵的反应为例说明 Hantzsch 缩合反应可能的机理。在低共熔溶剂活化下, 双酮发生互变异构形成烯醇异构体, 一分子异构体与活化的芳醛缩合形成中间体 A, 另一分子异构体与醋酸铵分解放出的氨作用形成中间体 B, 中间体 A 和 B 之间通过缩合脱去一分子水而形成产物。

2 结论

以双酮、芳醛、醋酸铵或芳胺等为原料, 在 ChCl/ZnCl₂ 组成的低共熔溶剂作用下合成了一系列 N-取代十氢吡啶-1,8-二酮类化合物。该方法条件温和、反应时间短、环境友好、产率高。所用的 ChCl/ZnCl₂ 低共熔溶剂制备简单, 可以多次重复使用, 为低共熔溶剂应用于合

图 1 DES 催化 Hantzsch 反应可能的机理

Figure 1 Plausible mechanism for the DES catalyzed Hantzsch reaction

成稠合含氮杂环化合物进行了有益的尝试。

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

熔点由 XT4A 型显微熔点仪(北京科仪电光仪器厂)测定, 氢谱和碳谱由 Ascend-400 MHz 型超导核磁共振波谱仪测定(Bruker 公司), 红外光谱由 Prestige-21 型傅立叶变换红外光谱仪(岛津制作所)测定, 质谱由安捷伦 5973 型质谱仪(Agilent 公司)测定。实验所用化学试剂均为分析纯, 使用前未进一步纯化。

3.2 实验方法

3.2.1 低共熔溶剂的制备

低共熔溶剂(ChCl/ZnCl₂)的制备参照文献[44]进行。150 mL 圆底烧瓶中加入氯化胆碱 13.96 g (0.1 mol)和氯化锌 27.26 g (0.2 mol), 于 80 °C 油浴下不断搅拌至透明(约 2 h)。停止加热冷却至室温, 真空干燥 5 h 后密封保存备用。

3.2.2 十氢吡啶-1,8-二酮的合成

50 mL 圆底烧瓶中加入 2 mmol 环己二酮, 1 mmol 芳醛, 2 mmol 醋酸铵或 1 mmol 芳胺以及 2 mL 低共熔溶剂充分混合, 于 80 °C 或 90 °C 油浴中加热搅拌 1~2 h。反应进程由薄层色谱跟踪(石油醚/乙酸乙酯, V:V=4:1)。反应结束后, 加水充分搅拌过滤。或加乙酸乙酯和水混合物(V:V=1:1)进行萃取, 分液, 有机层干燥, 浓缩, 溶剂回收。滤饼用水洗涤, 晾干, 乙醇重结晶得纯品, 产率达 75%~93%。水层浓缩除水得 DES (ChCl/ZnCl₂), 经真空干燥, 纯化, 重复使用。

9-苯基-3,4,6,7,9,10-六氢吡啶-1,8(2H,5H)-二酮(1a): 黄色固体, m.p. 277~278 °C (Lit.^[13] 279~281 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.24~7.13 (m, 4H), 7.06~7.02 (m, 1H), 4.74 (s, 1H), 2.60~2.50 (m, 4H), 2.30~

2.24 (m, 4H), 1.96~1.88 (m, 4H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 195.5, 162.9, 143.3, 127.3, 127.1, 125.4, 115.9, 35.9, 30.6, 26.11, 19.3; IR (KBr) ν : 3048, 2995, 1655, 1560, 1235, 1185 cm^{-1} ; MS (70 eV) m/z (%): 293 (M^+ , 56), 216 (100).

9-(4-甲基苯基)-3,4,6,7,9,10-六氢吡啶-1,8(2*H*,5*H*)-二酮(**1b**): 黄色固体, m.p. >300 °C (Lit.^[18] 332 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.02 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 6.94 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 4.85 (s, 1H), 2.29~1.78 (m, 7H), 1.75~1.73 (m, 4H), 1.24~0.85 (m, 4H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 195.3, 151.6, 145.0, 128.8, 128.5, 127.8, 126.0, 113.1, 37.3, 32.1, 26.8, 21.3; IR (KBr) ν : 3055, 2992, 1645, 1565, 1183, 1085 cm^{-1} ; MS (70 eV) m/z (%): 307 (M^+ , 78), 216 (100), 91 (55).

9-(4-甲氧基苯基)-3,4,6,7,9,10-六氢吡啶-1,8(2*H*,5*H*)-二酮(**1c**): 黄色固体, m.p. >300 °C (Lit.^[16] 303~305 °C); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.40 (s, 1H), 7.04 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 6.71 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 4.84 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.19~2.16 (m, 4H), 1.92~1.75 (m, 4H), 1.24~1.00 (m, 4H); ^{13}C NMR (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 195.3, 157.6, 151.5, 140.2, 128.9, 113.6, 113.2, 55.4, 37.3, 26.8, 21.3; IR (KBr) ν : 3065, 3030, 2938, 1640, 1577, 1122 cm^{-1} ; MS (70 eV) m/z (%): 323 (M^+ , 70), 43 (100).

9-(4-硝基苯基)-3,4,6,7,9,10-六氢吡啶-1,8(2*H*,5*H*)-二酮(**1d**): 黄色固体, m.p. 281~282 °C (Lit.^[16] 283~284 °C); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.54 (s, 1H), 8.01 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.37 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 4.95 (s, 1H), 2.60~2.46 (m, 4H), 2.35~2.25 (m, 4H), 1.91~1.68 (m, 4H); ^{13}C NMR (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 195.2, 155.3, 152.4, 146.0, 129.3, 123.6, 111.9, 37.1, 33.7, 26.8, 21.2; IR (KBr) ν : 3064, 3031, 2958, 1641, 1570, 1140 cm^{-1} ; MS (70 eV) m/z (%): 338 (M^+ , 58), 216 (100).

3,3,6,6-四甲基-9-苯基-3,4,6,7,9,10-六氢吡啶-1,8(2*H*,5*H*)-二酮(**1e**): 黄色晶体, m.p. 279~280 °C (Lit.^[27] 277~279 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.32 (brs, 1H), 7.28~7.27 (m, 2H), 7.14~7.10 (m, 2H), 7.02~7.00 (m, 1H), 5.02 (s, 1H), 2.27~2.06 (m, 8H), 1.00 (s, 6H), 0.89 (s, 6H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 194.5, 147.2, 145.4, 127.0, 126.9, 125.0, 112.5, 49.7, 39.9, 32.6, 31.6, 28.5, 26.1; IR (KBr) ν : 3058, 3030, 2961, 1642, 1575, 1125 cm^{-1} ; MS (70 eV) m/z (%): 349 (M^+ , 20), 269 (100), 77 (34).

3,3,6,6-四甲基-9-(4-溴苯基)-3,4,6,7,9,10-六氢吡啶-1,8(2*H*,5*H*)-二酮(**1f**): 黄色固体, m.p. 242~243 °C

(Lit.^[27] 240~242 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.31 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 5.02 (s, 1H), 2.43~2.20 (m, 8H), 1.16 (s, 6H), 0.97 (s, 6H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 195.2, 147.4, 131.0, 129.9, 128.6, 119.8, 113.5, 50.6, 41.3, 33.4, 31.4, 29.5, 27.2; IR (KBr) ν : 3054, 2991, 1642, 1568, 1465, 1123 cm^{-1} ; MS (70 eV) m/z (%): 429 (49), 427 (M^+ , 51), 267 (100).

3,3,6,6-四甲基-9-(4-甲基苯基)-3,4,6,7,9,10-六氢吡啶-1,8(2*H*,5*H*)-二酮(**1g**): 黄色晶体, m.p. 290~292 °C (Lit.^[12] 293~294 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.22 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 6.99 (d, $J=7.7$ Hz, 2H), 5.03 (s, 1H), 2.38~2.19 (m, 8H), 2.23 (s, 3H), 1.08 (s, 6H), 0.97 (s, 6H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 196.02, 149.44, 143.75, 135.23, 128.71, 127.91, 113.30, 50.88, 40.64, 33.23, 32.61, 29.56, 27.12, 21.11; IR (KBr) ν : 3064, 3031, 2958, 1641, 1577, 1145 cm^{-1} ; MS (70 eV) m/z (%): 363 (M^+ , 35), 91 (53), 43 (58).

3,3,6,6-四甲基-9-(4-甲氧基苯基)-3,4,6,7,9,10-六氢吡啶-1,8(2*H*,5*H*)-二酮(**1h**): 黄色固体, m.p. 276~279 °C (Lit.^[27] 277~280 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.25 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 6.73 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 5.02 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.47~2.45 (m, 2H), 2.38~2.03 (m, 6H), 1.09 (s, 6H), 0.97 (s, 6H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 196.0, 157.7, 149.0, 139.2, 128.9, 113.3, 55.0, 50.9, 40.7, 32.7, 29.6, 27.1; IR (KBr) ν : 3055, 3035, 2943, 1642, 1568, 1125 cm^{-1} ; MS (70 eV) m/z (%): 379 (M^+ , 60), 269 (100), 77 (60).

3,3,6,6-四甲基-9-(4-硝基苯基)-3,4,6,7,9,10-六氢吡啶-1,8(2*H*,5*H*)-二酮(**1i**): 黄色固体, m.p. 285~287 °C (Lit.^[25] 286~288 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.08 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.52 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 5.15 (s, 1H), 2.45~2.42 (m, 2H), 2.30~2.14 (m, 6H), 1.04 (s, 6H), 0.96 (s, 6H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 195.2, 161.9, 150.5, 145.5, 128.3, 122.4, 113.6, 49.6, 39.9, 31.3, 28.2, 26.3; IR (KBr) ν : 3092, 2955, 1640, 1525, 1340, 1140, 875 cm^{-1} ; MS (70 eV) m/z (%): 394 (M^+ , 65), 272 (100), 43 (65).

3,3,6,6-四甲基-9-(3-硝基苯基)-3,4,6,7,9,10-六氢吡啶-1,8(2*H*,5*H*)-二酮(**1j**): 黄色晶体, m.p. >300 °C (Lit.^[18] 307~309 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.03~7.92 (m, 2H), 7.39 (m, 2H), 5.11 (s, 1H), 2.46~2.14 (m, 8H), 1.04 (s, 6H), 0.96 (s, 6H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 195.2, 148.1, 135.5, 128.7, 122.3, 121.3, 112.9, 50.6, 41.2, 34.1, 32.8, 29.4, 27.1; IR (KBr) ν : 3090, 2952, 1643, 1560, 1365, 1235, 880 cm^{-1} ; MS (70 eV) m/z

(%): 394 (M^+ , 38), 43 (100).

3,3,6,6-四甲基-9-(噻吩-2-基)-3,4,6,7,9,10-六氢吡啶-1,8(2*H*,5*H*)-二酮(**1k**): 黄色晶体, m.p. > 300 °C (Lit.^[31] 330~333 °C); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 10.23 (s, 1H), 7.01~7.25 (m, 3H), 4.73 (s, 1H), 1.96~2.50 (m, 8H), 1.08 (s, 6H), 0.88 (s, 6H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 196.3, 157.0, 134.0, 131.5, 128.5, 112.9, 111.7, 54.8, 50.3, 40.1, 40.0, 31.8, 27.5; IR (KBr) ν : 3064, 2953, 1640, 1535, 1475, 1130 cm^{-1} ; MS (70 eV) m/z (%): 355 (M^+ , 43), 44 (100).

3,3,6,6-四甲基-9-(吡啶-2-基)-3,4,6,7,9,10-六氢吡啶-1,8(2*H*,5*H*)-二酮(**1l**): 黄色晶体, m.p. 284~285 °C (Lit.^[30] 285~286 °C); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 9.20 (s, 1H), 8.30 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 4.96 (s, 1H), 2.50~1.92 (m, 8H), 1.00 (s, 6H), 0.87 (s, 6H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 193.8, 163.3, 149.4, 147.9, 134.5, 122.4, 120.6, 109.8, 49.7, 34.9, 31.6, 28.6, 25.6; IR (KBr) ν : 3072, 2960, 1634, 1530, 1485, 1145 cm^{-1} ; MS (70 eV) m/z (%): 350 (M^+ , 45), 269 (80), 44 (100).

9-苯基-10-(3-硝基苯基)-3,4,6,7,9,10-六氢吡啶-1,8(2*H*,5*H*)-二酮(**1m**): 黄色晶体, m.p. 280~282 °C (Lit.^[16] 282~284 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.37~7.29 (m, 6H), 7.25~7.20 (m, 2H), 7.13~7.10 (m, 1H), 4.82 (s, 1H), 2.68~2.57 (m, 4H), 2.37~2.31 (m, 4H), 2.04~1.99 (m, 4H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 196.7, 163.9, 144.4, 128.4, 128.1, 126.4, 116.9, 37.0, 31.1, 27.2, 20.3; IR (KBr) ν : 3085, 2953, 1645, 1525, 1340, 1180, 840 cm^{-1} ; MS (70 eV) m/z (%): 414 (M^+ , 32), 337 (78).

9-苯基-10-(4-甲基苯基)-3,4,6,7,9,10-六氢吡啶-1,8(2*H*,5*H*)-二酮(**1n**): 黄色晶体, m.p. 272~274 °C (Lit.^[16] 273~276 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.34~7.27 (m, 4H), 7.25~7.10 (m, 5H), 4.82 (s, 1H), 2.61~2.34 (m, 6H), 2.32 (s, 3H), 2.01~1.87 (m, 6H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 196.5, 163.9, 144.4, 128.4, 128.1, 126.4, 116.9, 37.0, 31.6, 27.2, 20.3; IR (KBr) ν : 3048, 2953, 1650, 1578, 1153 cm^{-1} ; MS (70 eV) m/z (%): 383 (M^+ , 45), 292 (100), 91 (75).

3,3,6,6-四甲基-9,10-二苯基-3,4,6,7,9,10-六氢吡啶-1,8(2*H*,5*H*)-二酮(**1o**): 黄色晶体, m.p. 251~253 °C (Lit.^[29] 254~255 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.65~7.43 (m, 4H), 7.63 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 7.26 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.11 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 5.10 (s, 1H), 2.26~2.10 (m, 4H), 2.02 (d, $J=15.8$ Hz, 2H), 1.78 (d, $J=15.8$

Hz, 2H), 0.88 (s, 6H), 0.72 (s, 6H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 195.5, 150.7, 146.7, 138.9, 130.5, 129.8, 128.3, 128.0, 126.2, 113.4, 50.0, 41.45, 32.4, 29.8, 26.5; IR (KBr) ν : 3058, 3025, 2948, 1641, 1545, 1182 cm^{-1} ; MS (70 eV) m/z (%): 425 (M^+ , 60), 347 (100), 327 (30).

3,3,6,6-四甲基-9-苯基-10-(3-硝基苯基)-3,4,6,7,9,10-六氢吡啶-1,8(2*H*,5*H*)-二酮(**1p**): 黄色固体, m.p. 195~197 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.44~7.28 (m, 5H), 7.24~7.20 (m, 3H), 7.18~7.16 (m, 1H), 4.75 (s, 1H), 2.52~2.48 (m, 4H), 2.25~2.14 (m, 4H), 1.05 (s, 6H), 0.96 (s, 6H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 195.4, 147.7, 146.4, 128.0, 126.0, 113.8, 50.8, 41.2, 33.6, 32.7, 29.5, 27.2; IR (KBr) ν : 3052, 3025, 2952, 1643, 1583, 1178 cm^{-1} ; MS (70 eV) m/z (%): 470 (M^+ , 35), 344 (100). Anal. calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4$: C 74.02, H 6.43, N 5.95, O 13.60; found C 74.08, H 6.45, N 5.91, O 13.56.

3,3,6,6-四甲基-9-苯基-10-(4-甲基苯基)-3,4,6,7,9,10-六氢吡啶-1,8(2*H*,5*H*)-二酮(**1q**): 黄色晶体, m.p. 263~265 °C (Lit.^[26] 261~263 °C); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 7.65~7.42 (m, 5H), 7.23 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 7.06 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 5.05 (s, 1H), 2.36~2.17 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 2.01~1.96 (m, 2H), 1.74~1.72 (m, 2H), 0.88 (s, 6H), 0.72 (s, 6H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 195.4, 150.6, 143.8, 138.9, 135.0, 130.5, 129.9, 128.8, 127.9, 113.5, 50.0, 41.4, 32.4, 31.9, 29.8, 26.5, 21.1; IR (KBr) ν : 3092, 3056, 2955, 1640, 1576, 1156 cm^{-1} ; MS (70 eV) m/z (%): 439 (M^+ , 68), 43 (52).

3,3,6,6-四甲基-9-(4-氯苯基)-10-苯基-3,4,6,7,9,10-六氢吡啶-1,8(2*H*,5*H*)-二酮(**1r**): 黄色晶体, m.p. 260~262 °C (Lit.^[26] 259~261 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.56~7.50 (m, 6H), 7.44~7.42 (m, 1H), 7.25~7.23 (m, 2H), 5.30 (s, 1H), 2.28~2.19 (m, 6H), 1.88~1.80 (m, 2H), 0.95 (s, 6H), 0.79 (s, 6H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 195.6, 150.3, 132.1, 129.7, 129.3, 128.8, 113.7, 50.6, 50.1, 41.9, 33.7, 32.5, 29.7, 27.3, 26.7; IR (KBr) ν : 3060, 2956, 1639, 1576, 1144, 1087 cm^{-1} ; MS (70 eV) m/z (%): 459 (M^+ , 55), 282 (100), 344 (70).

3,3,6,6-四甲基-9-苯基-10-(4-氯苯基)-3,4,6,7,9,10-六氢吡啶-1,8(2*H*,5*H*)-二酮(**1s**): 黄色晶体, m.p. > 300 °C (Lit.^[25] 300~302 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.68 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.48 (d, $J=5.6$ Hz, 2H), 7.21~7.32 (m, 4H), 7.07~7.12 (m, 1H), 5.05 (s, 1H), 2.16~2.22 (m, 4H), 2.00~1.78 (m, 4H), 0.88 (s, 6H), 0.72 (s, 6H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 195.5, 150.6, 146.6, 137.8, 134.4, 130.6, 128.4, 128.0, 126.3,

113.6, 50.0, 41.4 32.4, 32.3, 29.7, 26.5; IR (KBr) ν : 3085, 3046, 2937, 1645, 1570 cm^{-1} ; MS (70 eV) m/z (%): 459 (M^+ , 83), 379 (100), 344 (25).

3,3,6,6-四甲基-9-苯基-10-(吡啶-2-基)-3,4,6,7,9,10-六氢吡啶-1,8(2*H*,5*H*)-二酮(**1t**): 黄色晶体, m.p. 253~255 $^{\circ}\text{C}$ (Lit.^[27] 255~257 $^{\circ}\text{C}$); ^1H NMR (400 MHz; DMSO- d_6) δ : 8.75 (s, 1H), 8.14~8.10 (m, 1H), 7.66~7.62 (m, 2H), 7.40~7.37 (m, 2H), 7.27~7.22 (m, 2H), 7.11 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 5.04 (s, 1H), 2.25~2.18 (m, 4H), 1.98 (d, $J=18.0$ Hz, H), 1.71 (d, $J=18.0$ Hz, H), 0.88 (6H, s), 0.72 (s, H); ^{13}C NMR (101 MHz; DMSO- d_6) δ : 195.5, 151.8, 150.6, 149.9, 146.7, 140.1, 128.2, 128.2, 126.2, 125.5, 125.4, 113.5, 50.0, 40.8, 32.6, 32.5, 29.6, 21.6; IR (KBr) ν : 3051, 3025, 2958 1640, 1584, 1122 cm^{-1} ; MS (70 eV) m/z (%): 426 (M^+ , 46), 345 (82), 44 (100).

辅助材料(Supporting Information) 所有产物 **1a~1t** 的核磁共振氢谱和碳谱图谱. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] Mallu, L.; Thirumalai, D.; Asharani, I. V. *Chem. Biol. Drug. Des.* **2017**, *90*, 520.
- [2] Kaya, M.; Yıldırım, Y.; Çelik, G. Y. *Med. Chem. Res.* **2010**, *20*, 293.
- [3] Kaya, M.; Yıldırım, Y.; Çelik, G. Y. *Pharm. Chem. J.* **2015**, *48*, 722.
- [4] Alvala, M.; Bhatnagar, S.; Ravi, A.; Jeankumar, V. U.; Manjashetty, T. H.; Yogeewari, P.; Sriram, D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 3256.
- [5] Tu, S.; Miao, C.; Fang, F.; Youjian, F.; Li, T.; Zhuang, Q.; Zhang, X.; Zhu, S.; Shi, D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 1533.
- [6] Esirden, I.; Ulus, R.; Aday, B.; Tanç, M.; Supuran, C. T.; Kaya, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 6573.
- [7] Velu, R.; Won, N.; Kwag, J.; Jung, S.; Hur, J.; Kim, S.; Park, N. *New J. Chem.* **2012**, *36*, 1725.
- [8] Kaya, M.; Yıldırım, Y.; Türker, L. *J. Heterocycl. Chem.* **2009**, *46*, 294.
- [9] Periyasami, G.; Rajesh, R.; Arumugam, N.; Raghunathan, R.; Ganesan, S.; Maruthamuthu, P. *J. Mater. Chem. A* **2013**, *1*, 14666.
- [10] Ashokkumar, P.; Ramakrishnan, V. T.; Ramamurthy, P. *J. Phys. Chem. B* **2011**, *115*, 84.
- [11] Xia, J.-J.; Zhang, K.-H. *Molecules* **2012**, *17*, 5339.
- [12] Jin, T.-S.; Zhang, J.-S.; Guo, T.-T.; Wang, A.-Q.; Li, T.-S. *Synthesis* **2004**, 2001.
- [13] Chandrasekhar, S.; Rao, Y. S.; Sreelakshmi, L.; Mahipal, B.; Reddy, C. R. *Synthesis* **2008**, 1737.
- [14] Kidwai, M.; Bhatnagar, D. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2700.
- [15] Saeed, B.; Fatemeh, C.; Fateme, D.; Hamid Reza, B. *Chin. J. Chem.* **2009**, *27*, 1953.
- [16] Vahdat, S. M.; Akbari, M. *Orient. J. Chem.* **2011**, *27*, 1573.
- [17] Rad-Moghadam, K.; Azimi, S. C. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2012**, *363*, 465.
- [18] Zhu, A.; Liu, R.; Du, C.; Li, L. *RSC Adv.* **2017**, *7*, 6679.
- [19] Shi, D.; Ni, S.; Dou, G. *Chin. J. Org. Chem.* **2009**, *29*, 788 (in Chinese). (史达清, 倪赛男, 窦国兰, 有机化学, **2009**, *29*, 788.)
- [20] Safaei, H. R.; Safaei, M.; Shekouhy, M. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 97.
- [21] Das, B.; Thirupathi, P.; Mahender, I.; Reddy, V. S.; Rao, Y. K. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, *247*, 233.
- [22] Hong, M.; Xiao, G. *J. Fluorine Chem.* **2012**, *144*, 7.
- [23] Kahandal, S. S.; Burange, A. S.; Kale, S. R.; Prinsen, P.; Luque, R.; Jayaram, R. V. *Catal. Commun.* **2017**, *97*, 138.
- [24] Ramesh, K. B.; Pasha, M. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 3907.
- [25] Aday, B.; Yıldız, Y.; Ulus, R.; Eris, S.; Sen, F.; Kaya, M. *New J. Chem.* **2016**, *40*, 748.
- [26] Pamuka, H.; Adayb, B.; Şena, F.; Kaya, M. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 49295.
- [27] Zareia, Z.; Akhlaghinia, B. *New J. Chem.* **2017**, *41*, 15485.
- [28] Rafiee, E.; Eavani, S.; Khodayari, M. *Chin. J. Catal.* **2013**, *34*, 1513.
- [29] Khojastehnezhad, A.; Rahimizadeh, M.; Eshghi, H.; Moeinpour, F.; Bakavoli, M. *Chin. J. Catal.* **2014**, *35*, 376.
- [30] Das, P.; Dutta, A.; Bhaumik, A.; Mukhopadhyay, C. *Green Chem.* **2014**, *16*, 1426.
- [31] Mahesh, P.; Guruswamy, K.; Diwakar, B. S.; Devi, B. R.; Murthy, Y. L. N.; Kollu, P.; Pammi, S. V. N. *Chem. Lett.* **2015**, *44*, 1386.
- [32] Nasr-Esfahani, M.; Elhamifar, D.; Amadeh, T.; Karimi, B. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 13087.
- [33] Singh, S. K.; Singh, K. N. *J. Heterocycl. Chem.* **2011**, *48*, 69.
- [34] Tu, S.; Wang, Q.; Zhang, Y.; Xu, J.; Zhang, J.; Zhu, X.; Shi, F. *J. Heterocycl. Chem.* **2006**, *3*, 1647.
- [35] Chen, W.; Xue, Z.; Wang, J.; Jiang, J.; Zhao, X.; Mu, T. *Acta Phys. Chim. Sin.* **2018**, *34*, 904.
- [36] Li, Y.; Gong, X.; Liu, L.; Dong, J. *Chin. J. Chem.* **2016**, *34*, 419.
- [37] Xiong, X.; Han, Q.; Shi, L.; Xiao, S.; Bi, C. *Chin. J. Org. Chem.* **2016**, *36*, 480 (in Chinese). (熊兴泉, 韩骞, 石霖, 肖上运, 毕成, 有机化学, **2016**, *36*, 480.)
- [38] Hou, Y.; Yao, C.; Wu, W. *Acta Phys. Chim. Sin.* **2018**, *34*, 873.
- [39] Liu, P.; Hao, J.-W.; Mo, L.-P.; Zhang, Z.-H. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 48675.
- [40] Zhang, M.; Liu, Y.-H.; Shang, Z.-R.; Hu, H.-C.; Zhang, Z.-H. *Catal. Commun.* **2017**, *88*, 39.
- [41] Zhang, M.; Liu, P.; Liu, Y.-H.; Shang, Z.-R.; Hu, H.-C.; Zhang, Z.-H. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 106160.
- [42] Ma, C.-T.; Liu, P.; Wu, W.; Zhang, Z.-H. *J. Mol. Liq.* **2017**, *242*, 606.
- [43] Gao, G.; Wang, P.; Liu, P.; Zhang, W.; Mo, L.; Zhang, Z. *Chin. J. Org. Chem.* **2018**, *38*, 846 (in Chinese). (高歌, 王萍, 刘鹏, 张卫红, 默丽萍, 张占辉, 有机化学, **2018**, *38*, 846.)
- [44] Navarro, C. A.; Sierra, C. A.; Ochoa-Puentes, C. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 65355.
- [45] Zhang, W.-H.; Chen, M.-N.; Hao, Y.; Jiang, X.; Zhou, X.-L.; Zhang, Z.-H. *J. Mol. Liq.* **2019**, *278*, 124.

(Fan, Y.)